

## **PERBANDINGAN PEMBERIAN BRODIFAKUM LD<sub>50</sub> DAN LD<sub>100</sub> TERHADAP PERUBAHAN GAMBARAN PATOLOGI ANATOMI GASTER TIKUS WISTAR**

Ricky Renardi P.<sup>1</sup>, Tuntas Dhanardhono<sup>2</sup>, Sigit Kirana Lintang Bhima<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Mahasiswa Program Pendidikan S-1 Kedokteran Umum, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro

<sup>2</sup> Staf Pengajar Ilmu Kedokteran Forensik, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro

Jl. Prof. H. Soedarto, SH., Tembalang -Semarang 50275, Telp. 02476928010

### **ABSTRAK**

**Latar Belakang :** Brodifakum merupakan zat yang sering digunakan sebagai racun tikus dan mengganggu proses koagulasi darah. Akibat gangguan ini dapat menyebabkan timbulnya perdarahan dalam organ vital tikus. Penelitian ini dilakukan untuk menilai gambaran patologi anatomi gaster akibat brodifakum.

**Tujuan:** Mengetahui Perbandingan Gambaran Patologi Anatomi Gaster Tikus Wistar terhadap Pemberian Brodifakum LD<sub>50</sub> dan LD<sub>100</sub>

**Metode:** Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan pendekatan *post test only control group design*. 27 sampel tikus wistar diberikan perlakuan pemberian brodifakum secara per oral. Skor Barthel Manja digunakan untuk menilai perubahan Patologi Anatomi gaster. Skor normal dan deskuamasi merupakan perubahan ringan sedangkan erosi dan ulkus merupakan perubahan berat. Uji non parametrik Mann-Whitney terhadap hasil dinyatakan bermakna bila nilai  $p < 0,05$ .

**Hasil:** Pada LD<sub>50</sub> 2 ekor tikus mati pada hari ke 3, 5 ekor pada hari ke 5, dan 2 ekor diterminasi pada hari ke 7. Pada LD<sub>100</sub> 2 ekor tikus mati pada hari ke 3, 2 ekor pada hari ke 5, dan 5 ekor diterminasi pada hari ke 7. Ditemukan 44,44% kerusakan ringan dan 55,56% kerusakan berat pada kelompok LD<sub>50</sub>, sedangkan pada LD<sub>100</sub> ditemukan 100% kerusakan berat. Uji non parametric Mann-Whitney pada kelompok kontrol dengan LD<sub>50</sub> ( $p=0,106$ ), pada kelompok kontrol dengan LD<sub>100</sub> ( $p=0,001$ ), pada kelompok LD<sub>50</sub> dengan LD<sub>100</sub> ( $p=0,028$ )

**Simpulan:** Terdapat perbedaan bermakna antara gambaran patologi anatomi gaster tikus pada pemberian brodifakum dosis LD<sub>50</sub> dan LD<sub>100</sub> ( $p=0,028$ )

**Kata kunci :** brodifakum, dosis, kerusakan epitel, gaster.

### **ABSTRACT**

## **COMPARISON OF BRODIFACUM ADMINISTRATION DOSE LD<sub>50</sub> AND LD<sub>100</sub> OF THE ANATOMICAL PATHOLOGY RATTUS NORVEGICUS GASTRIC**

**Background :** Brodifakum is a substance that often used as rat poison and disrupt the process of blood coagulation. As a result of this disorder can cause bleeding in vital organs of rat. This study was conducted to assess the gastric anatomic pathology due to Brodifakum.

**Aim :** To know the comparison of Anatomical Pathology Rattus norvegicus Gastric against brodifacum administration LD<sub>50</sub> and LD<sub>100</sub>.

**Methods :** This study was an experimental study with post test only group design. The sample of this study are 27 Rattus norvegicus which given per oral administration of brodifacum. Barthel Manja scores were used to assess changes in gastric Anatomical Pathology. Normal and desquamation are a minor damage, while erosion and ulcers are major damage. Non-parametric test of Mann-Whitney to the results are revealed significant if  $p < 0.05$ .

**Results :** On LD<sub>50</sub>, 2 rats died on days 3, 5 on day 5, and 2 rats terminated on day 7. In LD<sub>100</sub> 2 rats died on day 3, 2 on day 5, and 5 rats terminated on day 7. On LD<sub>50</sub> groups there are 44.44% minor damage and 55.56% major damage, while in LD<sub>100</sub> discovered at 100% major damage. Test non parametric Mann-Whitney in the control group with LD<sub>50</sub> was found  $p = 0.106$ , in control group with LD<sub>100</sub> was found  $p = 0.001$ , then group with the LD<sub>50</sub> and LD<sub>100</sub> found  $p = 0.028$ .

**Conclusion :** There are significant differentiation of anatomic pathology picture between LD<sub>50</sub> and LD<sub>100</sub> dose ( $p = 0.028$ )

**Key words :** brodifacoum, dose, epithelial damage, gastric.

## PENDAHULUAN

Brodifakum adalah antikoagulan generasi kedua yang biasanya digunakan sebagai racun tikus. Pada kasus kejahatan, brodifakum dapat menjadi sumber racun yang dicampur dalam makanan maupun minuman.

Brodifakum (4-hydroxycoumarin antagonis vitamin K) adalah antikoagulan generasi kedua yang menyerang sistem hematologi dengan merusak sistem pembekuan darah.<sup>[1,2]</sup> Substansi ini termasuk dalam superwarfarin, golongan potent, antikoagulan jangka panjang, maupun pengencer darah. brodifakum masih berhubungan dengan warfarin yang sampai sekarang masih digunakan untuk mencegah pembekuan darah.<sup>[3]</sup>

Brodifakum bekerja dengan menghambat kompetitif vitamin K dalam sintesis faktor – faktor pembekuan darah (faktor II protrombin, faktor VII, XI, dan X di dalam hati). Akibat terjadinya penghambatan dalam koagulasi darah dapat menyebabkan timbulnya perdarahan dalam organ vital tikus.<sup>[4]</sup>

Jika mencapai dosis efek dan menyebabkan gangguan pembekuan darah gejala yang ditimbulkan berupa gusi berdarah, epistaksis, ekimosis, haematoma, hematemesis, melena, dan hematuria. Sedangkan resiko utama brodifakum pada organ tikus adalah perdarahan fatal pada gastrointestinal dan intracerebral.<sup>[1]</sup>

Berdasarkan latar belakang tersebut di atas, penelitian ini berusaha mengetahui pengaruh hubungan pemberian brodifakum dosis LD<sub>50</sub> dan LD<sub>100</sub> terhadap perubahan gambaran patologi anatomi gaster tikus.

## METODE

Penelitian dan pemeliharaan dilakukan selama kurang lebih 2 minggu di Laboratorium Fakultas Biologi Universitas Negeri Semarang meliputi adaptasi hewan coba selama 1

minggu dan pemberian brodifakum LD<sub>50</sub> dan LD<sub>100</sub>. Pada jangka waktu 1 minggu, tikus yang mati segera dilakukan otopsi untuk mengambil organ gaster. Pada hari ke 7, tikus yang masih hidup determinasi untuk diambil organ gasternya. Penilaian gambaran patologi anatomi dilakukan di Laboratorium Patologi Anatomi Waspada Semarang dan diperiksa oleh dokter Spesialis Patologi Anatomi

Hewan uji yang digunakan adalah tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur Wistar jantan umur kurang lebih 1 bulan dengan berat 200 ± 50 gram. Jumlah hewan coba yang digunakan sebanyak 27 ekor terbagi dalam 3 kelompok perlakuan. Sebagai control pembanding digunakan tikus putih yang hanya diberikan aquadest.

Brodifakum dibentuk menjadi sediaan agar menggunakan CMCNA. Pemberian dosis Brodifakum pada kelompok LD<sub>50</sub> adalah 0,27 mg/kg BB, sedangkan dosis Brodifakum untuk kelompok LD<sub>100</sub> adalah 1,08 mg/kg. Pemberian Brodifakum menggunakan metode *force feeding*. Sedangkan untuk mencegah pembusukan organ gaster digunakan larutan *buffer* formalin 10%.

Kriteria inklusi dalam penelitian ini adalah : Tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur Wistar jantan, umur sekitar 1 bulan, berat 200 ± 50 gram. Kriteria eksklusi adalah tikus yang memiliki kelainan anatomi maupun gangguan pada organ – organ dalamnya.

Untuk menghindari bias karena faktor variasi umur dan berat badan maka pengambilan sampel dilakukan penghitungan umur dari tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur Wistar jantan semenjak lahir sehingga dipastikan umur tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur Wistar jantan sekitar 1 bulan. Selanjutnya dilakukan pengukuran berat badan dan memastikan jenis kelamin.

Variabel bebas dalam penelitian ini adalah dosis brodifakum LD<sub>50</sub> dan LD<sub>100</sub>. Variabel tergantung dalam penelitian ini adalah gambaran Patologi Anatomi gaster tikus putih galur Wistar. Variabel pengganggu dalam penelitian ini adalah metabolisme tubuh tikus wistar.

Penilaian kerusakan mukosa epitel gaster berdasarkan metode skoring Barthel Manja. Berdasarkan skoring, kerusakan dibedakan menjadi normal, deskuamasi epitel, erosi epitel, dan ulkus epitel. Gambaran normal dan deskuamasi dihubungkan sebagai kerusakan ringan, sedangkan terjadinya erosi dan ulkus dihubungkan dengan perubahan berat.

**HASIL****Tabel Hasil Penilaian Barthel Manja**

	<b>Normal</b>	<b>Deskuamasi</b>	<b>Erosi</b>	<b>Ulkus</b>
<b>Kontrol</b>	33,33%	66,67%		
<b>LD<sub>50</sub></b>		44,44%	55,56%	
<b>LD<sub>100</sub></b>			66,67%	33,33%

Pada tabel dapat dilihat, kelompok kontrol didapatkan 66,67% gaster yang deskuamasi dan 33,33% yang normal. Pada kelompok LD<sub>50</sub> didapatkan 44,44% gaster yang mengalami deskuamasi dan 55,56% yang mengalami erosi epitel. sedangkan pada kelompok LD<sub>100</sub> didapatkan 66,67% mengalami erosi epitel dan 33,33% gaster mengalami ulkus epitel.

**Uji Statistik Mann-Whitney**

<b>Kategori</b>	<b>Ringan</b>	<b>Berat</b>	<b>p</b>
<b>Kontrol</b>	100%		<b>0,106</b>
<b>LD<sub>50</sub></b>	44,44%	55,56%	

Berdasarkan tabel diatas diketahui bahwa pada uji Mann Whitney tidak terdapat perbedaan yang bermakna pada gambaran patologi anatomi gaster kelompok kontrol yang tidak diberi brodifakum jika dibandingkan dengan gambaran patologi anatomi gaster yang diberi brodifakum dosis LD<sub>50</sub>.( p = 0,106)

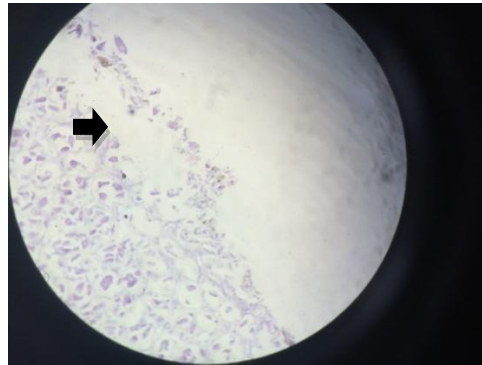
<b>Kategori</b>	<b>Ringan</b>	<b>Berat</b>	<b>p</b>
<b>Kontrol</b>	100%		<b>0,001</b>
<b>LD<sub>100</sub></b>		100%	

Berdasarkan tabel diatas diketahui bahwa pada uji Mann Whitney terdapat perbedaan yang bermakna pada gambaran patologi anatomi gaster kelompok kontrol jika dibandingkan dengan gambaran patologi anatomi gaster yang diberi brodifakum dosis LD<sub>100</sub>.( p = 0,001)

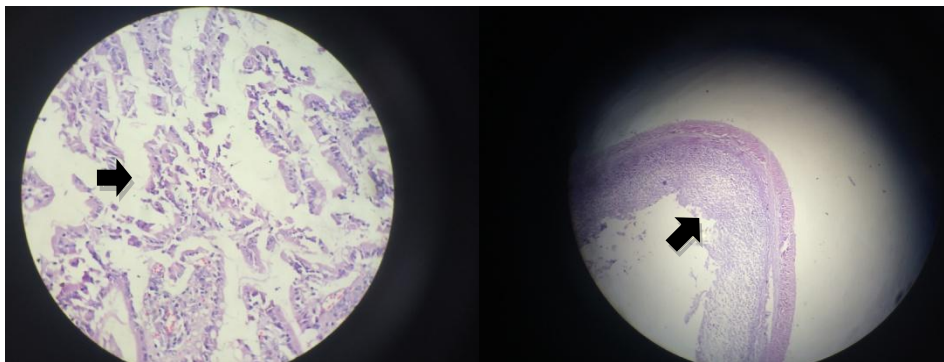
<b>Kategori</b>	<b>Ringan</b>	<b>Berat</b>	<b>p</b>
<b>LD<sub>50</sub></b>	44,44%	55,56%	<b>0,028</b>
<b>LD<sub>100</sub></b>		100%	

Berdasarkan tabel diatas diketahui bahwa pada uji Mann Whitney terdapat perbedaan bermakna pada gambaran patologi anatomi gaster yang diberi brodifakum dosis LD<sub>50</sub> dibandingkan dengan gambaran patologi anatomi gaster yang diberi brodifakum dosis LD<sub>100</sub>.( p = 0,028)

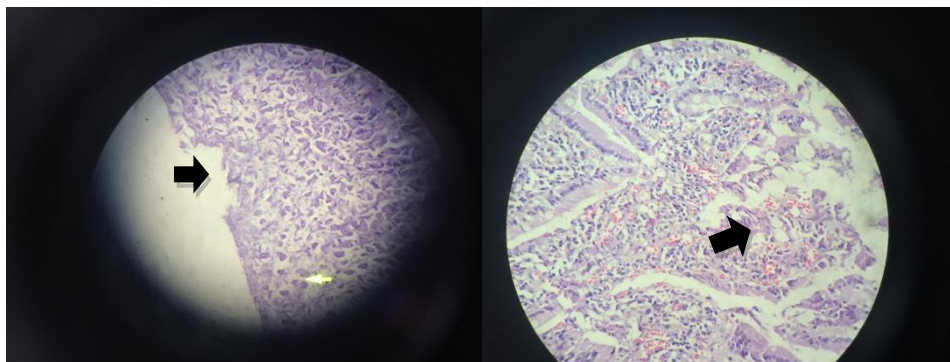
## Gambar Kerusakan Epitel Gaster



**Gambaran Deskuamasi epitel**



**Gambaran Erosi epitel**



**Gambaran Ulkus Epitel**

## PEMBAHASAN

Brodifakum bekerja dengan mengganggu sintesis normal faktor pembekuan vitamin k-dependent pada hepar hewan vertebra. Brodifakum meng antagonisasi enzim vitamin K1-epoxide reductase pada hepar dan menyebabkan penurunan secara bertahap dari bentuk aktif vitamin K.

Selain itu, Brodifakum meningkatkan permeabilitas pembuluh darah, sehingga plasma darah dan darah mulai keluar dari pembuluh darah kecil..<sup>[5]</sup> Pada hewan yang diberikan brodifakum secara oral ditemukan adanya hematemesis dan juga melena pada saluran pencernaannya.

Efek brodifakum yang mengganggu proses koagulasi darah dapat menyebabkan atrofi mukosa gaster. Atrofi mukosa gaster ialah hilangnya jaringan kelenjar, sehingga menyebabkan tipisnya mukosa dan menyebabkan kerusakan keras mukosa. Hilangnya jaringan kelenjar ini dapat karena proses inflamasi yang lama. Hal tersebut yang menyebabkan kerusakan epitel pada gaster dikarenakan tidak adanya atau berkurangnya mukosa pada gaster<sup>[6]</sup>. Kerusakan epitel gaster dapat juga ditemukan tanpa adanya metaplasia contohnya pada gastritis akibat stress. Gastritis akibat stress inilah yang mungkin dapat menyebabkan hasil deskuamasi epitel pada kelompok kontrol.

Pada perbandingan kelompok perlakuan kontrol dengan LD<sub>50</sub> didapatkan nilai  $p > 0,05$  sehingga hasil tidak bermakna. Penyebab kerusakan epitel gaster akibat stress bukan karena peningkatan asam lambung, melainkan akibat kerusakan mekanisme mukosa gaster. Stress menyebabkan penurunan aliran darah ke mukosa gaster, sehingga terjadi iskemia yang mengakibatkan kerusakan lapisan mukosa<sup>[7]</sup>

Sedangkan pada perbandingan kelompok perlakuan kontrol dengan LD<sub>100</sub> didapatkan  $p < 0,05$  sehingga hasil dinyatakan bermakna karena pada kelompok tikus LD<sub>100</sub> banyak yang mengalami kerusakan jaringan gaster berupa erosi epitel dan juga ulkus. Pada ulkus ditemukan kerusakan hingga mengenai lapisan mukosa muskularis. Terjadinya ulkus pada kelompok LD<sub>100</sub> dikarenakan perdarahan yang terjadi lebih berat dibandingkan pada kelompok yang mengalami erosi epitel.

## KESIMPULAN

Pada perbandingan kelompok perlakuan LD<sub>50</sub> dengan LD<sub>100</sub> juga didapatkan nilai  $p < 0,05$  sehingga bisa disimpulkan bahwa Pemberian dosis toksis brodifakum berbanding lurus dengan derajat kerusakan epitel gaster. Semakin besar Dosis brodifakum yang diberikan, semakin besar derajat kerusakan epitel gaster.



**DAFTAR PUSTAKA**

1. Acqua,D.C., Pronczuk, J. Brodifacum International Programme on Chemical Safety Poisons Information. [Diakses pada 10 Jan 2015]. Diakses melalui <http://www.inchem.org/documents/pims/chemical/pim077.htm>
2. Littin, K.E, O'Connor,C.E, Eason,C.T. Comparative Effects of Brodifacoum on Rats and Possums. Vertebrate Pests. New Zealand Plant Protection 53:310-15 (2000). Nzpp 533100
3. Hadler, Malcolm R. (1992) Forty Five Years of Anticoagulant Rodenticides – Past, Present, and Future Trends. University of Nebraska, Lincoln ; p. 149- 52
4. Munaf, Sjamsuir. 1997. Keracunan Akut Pestisida. Jakarta: Widya Medika
5. Dowding, J.R , Murphy, E.C , and Veitch, C.R Veitch.Brodifacoum Residues in Target and Non-Target Species Following an Aerial Poisoning Operation on Motuihe Island, Hauraki Gulf, New Zealand ( New Zealand Journal of ecology, vol. 23, no. 2, 1999 ; 207-10)
6. Tanurahardja B. Perbandingan Derajat infeksi *Helicobacter pylori* dan Perubahan Patologik Mukosa Lambung. Universitas Indonesia. 2000. Available from: <http://www.digilib.ui.ac.id/file?file=pdf/metadata-76847.pdf>
7. Yardley, JH; Hendrix, TR. *Textbook of Gastroenterology*. 2nd ed. Philadelphia, Pa: JB Lippincott Co; 2001:1459-93